



(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 37/02, 39/00, C12N 5/00 A01N 1/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/04908 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. April 1992 (02.04.92)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01697 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1991 (06.09.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 29 227.4 14. September 1990 (14.09.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMTOX PRIVATINSTITUT FÜR IMMUNBIOLOGISCHE FORSCHUNG GMBH [DE/DE]; Gustav-Meyer-Allee 25, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHÜTT, Christine [DE/ DE]; Robert-Blum-Straße 11, D-2200 Greifswald (DE). KUNZE, Rudolf [DE/DE]; Gustav-Meyer-Allee 25, D- 1000 Berlin 65 (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;">(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmann- haus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (eu- ropäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01697 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1991 (06.09.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 29 227.4 14. September 1990 (14.09.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMTOX PRIVATINSTITUT FÜR IMMUNBIOLOGISCHE FORSCHUNG GMBH [DE/DE]; Gustav-Meyer-Allee 25, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHÜTT, Christine [DE/ DE]; Robert-Blum-Straße 11, D-2200 Greifswald (DE). KUNZE, Rudolf [DE/DE]; Gustav-Meyer-Allee 25, D- 1000 Berlin 65 (DE).	(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmann- haus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (eu- ropäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP91/01697 (22) Internationales Anmeldedatum: 6. September 1991 (06.09.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 29 227.4 14. September 1990 (14.09.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMTOX PRIVATINSTITUT FÜR IMMUNBIOLOGISCHE FORSCHUNG GMBH [DE/DE]; Gustav-Meyer-Allee 25, D-1000 Berlin 65 (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : SCHÜTT, Christine [DE/ DE]; Robert-Blum-Straße 11, D-2200 Greifswald (DE). KUNZE, Rudolf [DE/DE]; Gustav-Meyer-Allee 25, D- 1000 Berlin 65 (DE).	(74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmann- haus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (euro- päisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (eu- ropäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: DRUG CONTAINING CD14 (54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ENTHALTEND CD14 (57) Abstract The new CD14-containing drug enables medical conditions to be treated in which the immune system plays a decisive role. The use of CD14 is proposed in the preparation of drugs for the therapy or prophylaxis of endotoxin-induced conditions (sepsis) or for the treatment of tumours or for the preservation of cell cultures or organ or tissue transplants. (57) Zusammenfassung Durch ein neues Arzneimittel enthaltend CD14 können Krankheitsbilder behandelt werden, bei denen das Immunsystem eine entscheidende Rolle spielt. Die Verwendung von CD14 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie oder Prophylaxe von endotoxininduzierten Erkrankungen (Sepsis) oder zur Behandlung von Tumoren oder zur Aufbewahrung von Zellkulturen oder Organ- oder Gewebetransplantaten ist vorgeschlagen.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU ⁺	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

⁺ Die Bestimmung der "SU" hat Wirkung in der Russischen Föderation. Es ist noch nicht bekannt, ob solche Bestimmungen in anderen Staaten der ehemaligen Sowjetunion Wirkung haben.

Arzneimittel enthaltend CD14

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel enthaltend CD14, welches aus dem Serum oder anderen Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier oder anderen biologischen Quellen isoliert wurde, sowie die Verwendung von CD14 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere zur Therapie einer Sepsis. Darüber hinaus ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Verwendung von CD14 als Endotoxine neutralisierendes Prinzip.

CD14 (Cluster of Differentiation) ist ein im Menschen vorkommendes, glycosyliertes Protein. Es charakterisiert die sogenannten Monozyten, die unter anderem im peripheren Blut des Menschen vorkommen. Diese Molekül kann auf der Zelloberfläche mit modernen immundiagnostischen Methoden und mittels Verwendung von monoklonalen Antikörpern nachgewiesen werden. Aus der wissenschaftlichen Literatur ist weiterhin bekannt, daß CD14 nicht nur auf Oberflächen von Monozyten und aktivierten neutrophilen Granulozyten vorkommt, sondern daß es in derselben oder in einer geringfügig abgewandelten molekularen Form als lösliches CD14 (sCD14) im Serum und anderen Körperflüssigkeiten des Menschen nachgewiesen werden kann. Es ist darüber hinaus bekannt, daß dieses Molekül im Serum bei bestimmten Krankheitsbildern entweder in einem erhöhten oder aber in einem erniedrigten Spiegel, in jedem Fall außerhalb der normalen Toleranzgrenze, auftritt.

Der endotoxische Schock ist ein großes klinisches Problem. Der endotoxische Schock kann im Verlauf einer Sepsis aufgrund verschiedener Ursachen auftreten. Monoamine wie Tumornekrosefaktor (TNF-alpha), Interleukin-1, Interleukin-6 oder PAF und freie Sauerstoffradikale spielen eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Traumata, in deren Verlauf Sepsis und Schock auftreten.

Endotoxine sind potente Monozyten- und Endothelzellaktivatoren. Durch die nachgeschalteten weiteren humoralen und zellulären Aktivierungsprozesse kommt es zu Endothel- und Gewebsläsionen. Nach diesen überschießenden Immunreaktionen ist die lokale Immunabwehr und auch -barriere nicht mehr voll funktionsfähig.

Aus A. Haziot et al., J. Immunol. 141 (1988), Seiten 547 bis 552, ist die CD14-Sequenz bekannt. Darüber hinaus wird in dieser Veröffentlichung festgestellt, daß CD14 über Phosphatidylinositol-Bindungen an die Zellmembran koppelt. Weiterhin ist aus S. M. Goyert et al., Scienes, 239 (1988), Seiten 497 bis 500, bekannt, daß CD14 5 N-Glycosylierungsstellen aufweist.

Lösliches CD14 (sCD14) hat ein Molekulargewicht von etwa 55.000 Dalton. Es läßt sich mittels bekannter Methoden aus menschlichem Serum bzw. Urin (wenn bei bestimmten Krankheitsbildern ein hoher CD14-Gehalt festgestellt wird) gewinnen. Im folgenden ist eine entsprechende Präparation beispielhaft angeführt.

Material: Urin eines Patienten mit sekundärer Amyloidose

1. Ammoniumsulfat-Fällung (516 g/l); waschen; lyophilisieren.
2. Affinitätschromatographie (mittels eines monoklonalen Antikörpers gegen CD14, der wiederum an CNBr aktivierte Sepharose 4B (5mg AK/ml Gel) gekoppelt ist); Waschen mit PBS (Phosphate Buffered Saline), Elution gebundener Proteine mit 0,1 M Äthanolamin, Aufnahme in 1 M Phosphatpuffer (pH 7,2), Titration mit Essigsäure auf pH 7,0.
3. Wiederholung der Affinitätschromatographie (s. 2).

4. Adsorption an Schwein-Anti-Human-Ig-Antikörper.
5. Dialyse gegen 10 mM Ammoniumhydrogencarbonat-Lösung.
- 5 6. Lyophilisierung.

Weiterhin ist bei Goyert et al. (siehe oben) die Herstellung einer cDNA, die für das CD14 codiert, beschrieben. Demnach ist also auch die Herstellung von CD14 bzw.
10 sCD14 auf gentechnologischem Weg möglich.

Die EP-A-0 330 191 beschreibt eine schnelle Immunoselektions-Klonierungs-Methode. Dieses Verfahren wurde bei der Klonierung von Zelloberflächenantigenen von menschlichen Lymphozyten verifiziert. Die EP-A-0 330 191 erwähnt die Verwendung gentechnologisch hergestellter CD-Moleküle als therapeutische und diagnostische Werkzeuge für verschiedene Zwecke. Dort wird auch beschrieben, daß aktive Fragmente der gentechnologisch hergestellten CD-Moleküle zu diesen Zwecken eingesetzt werden könnten. Betont wird dabei ausdrücklich die Verwendung von rekombinanten CD-Molekülen und nicht etwa aus natürlichen Quellen isolierte CD-Moleküle.

25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von viralen oder bakteriellen Infektionen, insbesondere solchen, die im Zusammenhang mit Sepsis und dem endotoxischen Schock stehen. Das wirksame Prinzip dieses
30 Arzneimittels sollte auch eine hohe Endotoxin-Bindungs-kapazität aufweisen und in entsprechend zubereiteter Form in präventiver Weise eingesetzt werden können, um beispielsweise iatrogene Einwirkungen in Form von Einschleppung von Endotoxinen während einer Operation oder einer Organverpflanzung zu verhindern.

Diese Aufgabe wird überraschend gelöst durch ein Arzneimittel, enthaltend CD14, welches aus dem Serum oder anderen Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier oder anderen biologischen Quellen isoliert wurde. Diese können z.B.
5 humane Fibroblastenzellkulturen sein. Die Herstellung synthetischer Peptide, denen die CD14-Aminosäuresequenz oder entsprechende funktionsrelevante Teile davon zugrunde liegen, ist ebenfalls eine Möglichkeit der Bereitstellung von CD14, insbesondere löslichem CD14.

10 Es wurde in Laborexperimenten gefunden, daß sCD14 die Funktionen von Monozyten bzw. neutrophilen Granulozyten (Phagozytose) günstig beeinflusst. Sehr wahrscheinlich ist sCD14 involviert in das Clearance des Organismus
15 bzw. Blutes von mikrobiellen Toxinen.

Diese Beobachtung war überraschend. Im gesamten Stand der Technik findet sich kein Hinweis auf eine entsprechende Wirkung von CD14. Für andere lösliche CD-Moleküle
20 von Leukozyten, z.B. der lösliche Interleukin-2-Rezeptor oder das lösliche CD8-Rezeptormolekül, wurden solche Eigenschaften bisher nicht nachgewiesen und sind auch wenig wahrscheinlich.

25 Überraschend war auch die hohe Bindungskapazität des CD14, insbesondere des löslichen CD14 (sCD14), für Endotoxine.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen
30 Arzneimittels enthält lösliches CD14 (sCD14). Dieses Mittel kann auch pharmakologisch wirksame Teilsequenzen aus CD14 oder CD14-Derivaten, gegebenenfalls neben CD14 enthalten. Unter pharmakologisch wirksamen Teilsequenzen aus CD14 oder CD14-Derivaten wird in dieser Anmeldung verstanden, daß noch Strukturbestandteile vorhanden sind, die mit einem spezifischen CD14-Antikörper reagieren

können. Vorzugsweise weist das CD14 deshalb ein Molekulargewicht von 45.000 bis 55.000 Dalton auf. Von den verschiedenen dem Fachmann selbstverständlichen CD14-Derivaten werden vorzugsweise die glycosylierten eingesetzt.

5

In einer weiteren Ausgestaltung enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel trägergebundenes CD14 und/oder CD14-Derivate. Das erfindungsgemäße Arzneimittel enthält vorzugsweise auch Immunglobuline oder Immunglobulinfraktionen gekoppeltes CD14 und/oder CD14-Derivate. Diese enthalten in Abhängigkeit von der Herstellungsmethode keinen oder einen modifizierten Zuckerrest.

10

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen das zelluläre Immunsystem beteiligt ist.

15

Erfindungsgemäß kann CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, das entweder Endotoxine oder die durch Endotoxine verursachten Veränderungen neutralisiert.

20

Weiterer Gegenstand ist eine entsprechende Verwendung von CD14 zur Therapie oder Prophylaxe von viralen oder bakteriellen Infektionen. Die erfindungsgemäße Verwendung schließt auch Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe von Multipler Sklerose, sowie anderer Autoimmun- und auch Infektionserkrankungen, insbesondere solche, bei denen eine sekundäre Immundefizienz auftreten kann, ein. Die sekundäre Immundefizienz tritt beispielsweise infolge von Radio- oder Chemotherapie auf. Sie kann auch altersbedingt sein.

25

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiterhin die Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie von Verbrennungen.

Weiterhin ist die Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie einer Sepsis und des endotoxischen Schocks Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, bei den eine Phagozytose durch Monozyten bzw. Granulo-
10 zyten von entscheidender Bedeutung für eine Heilung ist. Vorzugsweise betrifft die erfindungsgemäße Verwendung Krankheiten, wobei durch die Monozyten bzw. Granulozyten Mikroorganismen bzw. bakterielle Endotoxine entfernt werden.

15

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann Verwendung finden zur Hemmung der Freisetzung von Mediatoren (z.B. des Tumornekrosefaktors, Interleukin-1, Komplement), die durch Endotoxine induziert werden, sowie der erhöhten
20 Sauerstoffradikalbildung, wie sie z.B. bei ischämischen Herz- und Organversagen beobachtet wird. CD14, insbesondere lösliches sCD14, kann zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren mittels in vitro hergestellter Lymphokin-aktivierter-Killerzellen verwendet
25 werden (LAK-Therapie). Bei dieser Therapie werden Lymphozyten und Monozyten aus dem peripheren Blut von Krebspatienten isoliert und über längere Zeit in Zellkultur gezüchtet. Diese Zellen werden nach ihrer Vermehrung und Aktivierung wieder in die Blutbahn des Spenders zurückge-
30 geben, wo sie nunmehr Krebszellen angreifen. Dabei ist es ein Problem, die außerhalb des menschlichen Körpers hergestellten Zellen möglichst endotoxinfrei zu erhalten. CD14 wirkt hier als Endotoxin Präventionsmittel.

In ähnlichem Sinne wird CD14, insbesondere lösliches CD14, als Zusatz zu Materialien, wie Kulturmedien, Zu-

sätze, Seren, Plastikmaterialien, wie sie in klinischen und biologischen Laboratorien zur Anzucht und Aufbewahrung von Zellkulturen verwendet werden, eingesetzt.

- 5 Durch die Verwendung von CD14 wird das Endotoxin quasi neutralisiert, so daß auch Zellen, die nur in endotoxin-freiem Milieu kultivierbar sind, gezüchtet werden können.

10 Darüber hinaus ist das CD14, insbesondere lösliches CD14, zur Verwendung als Zusatz in Organspüllösungen (z.B. für die Dialyse), Perfusionslösungen oder sonstigen Lösungen zur Aufbewahrung von Organ- oder Gewebetransplantaten geeignet.

- 15 Die Verwendung von gentechnologisch hergestellten Arzneimitteln ist problematisch, da eine Endotoxinfreiheit der so hergestellten Arzneimittel garantiert werden muß. Die Verwendung von CD14, insbesondere löslichem CD14, als Zusatz zu Lösungen oder Applikationsformen von rekombi-
- 20 nant hergestellten Arzneimitteln eliminiert das Erfordernis, die gentechnisch hergestellten Arzneimittel in aufwendiger Weise von Endotoxinen zu befreien.

25

30

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Arzneimittel enthaltend CD14, welches aus dem Serum oder anderen Körperflüssigkeiten von Mensch und Tier oder anderen biologischen Quellen isoliert wurde.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es lösliches CD14 (sCD14) und/oder pharmakologisch wirksame Fragmente des CD14 enthält.
3. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es glycosyliertes CD14 enthält.
4. Arzneimittel gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es trägergebundenes CD14 und/oder CD14-Derivate enthält.
5. Arzneimittel gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß es an Immunglobuline oder Immunglobulinfraktionen gekoppeltes CD14 und/oder CD14-Derivat enthält.
6. Verwendung von CD14 als Neutralisierungsmittel für Endotoxine.
7. Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von viralen oder bakteriellen Infektionen, zur Hemmung der Freisetzung von Mediatoren, wie Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukine, Komplement, induziert durch Endotoxine, zur Therapie von Verbrennungen sowie zur Neutralisation von Endotoxinen und/oder zur Therapie der durch Endotoxine bedingten Erkrankungen.

8. Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe gegen erhöhte Sauerstoffradikalbildung, wie sie z.B. bei ischämischen Herz- und Organversagen beobachtet wird.
9. Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie einer Sepsis sowie des endotoxischen Schocks.
10. Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Therapie oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen eine Phagozytose durch Monozyten bzw. Granulozyten von entscheidender Bedeutung für eine Heilung ist.
11. Verwendung gemäß Anspruch 10, wobei durch die Monozyten bzw. Granulozyten Mikroorganismen bzw. bakterielle Endotoxine entfernt werden.
12. Verwendung von CD14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren mittels in vitro hergestellter Lymphokin-aktivierter-Killerzellen (LAK-Therapie).
13. Verwendung von CD14 als Zusatz zu Materialien wie Kulturmedien, Zusätze, Seren, Plastikmaterialien, wie sie in klinischen und biologischen Laboratorien zur Anzucht und Aufbewahrung von Zellkulturen verwendet werden.
14. Verwendung von CD14 als Zusatz in Organspüllösungen, Perfusionslösungen oder sonstigen Lösungen zur Aufbewahrung von Organ- oder Gewebetransplantaten.
15. Verwendung von CD14 als Zusatz zu Lösungen oder anderen Applikationsformen von rekombinant hergestellten Arzneimitteln.

16. Verwendung gemäß mindestens einem der Ansprüche 6 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als CD14 dessen pharmakologisch wirksame Fragmente eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP91/01697

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.C1.5 A61K 37/02, 39/00, C12N 5/00, A01N 1/00		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.C1.5	A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	Dialog Information Services, File 155, Medline, accession No. 06613060, Haziot A et al: "The monocyte differentiation antigen, CD 14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage" & J Immunol Jul 15 1988, 141 (2) p547-52	1-3,6,7,9
A	Dialog Information Services, File 155, Medline, accession No. 07082684, Bazil V et al: "Structural relationship between the soluble and membrane-bound forms of human monocyte surface glycoprotein CD14", & Mol Immunol Jul 1989, 26 (7) p657-62	1
A	Science, Vol. 239, 1988 Sanna M. Goyert et al: "The CD14 Monocyte Differentiation Antigen Maps to a Region Encoding Growth Factors and Receptors" see page 497- page 500	1
P,A	Science, Vol. 249, September 1990 Samuel D. Wright et al: "CD 14, a Receptor for complexes of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS Binding Protein", see page 1431- 1433	1
<p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
5 December 1991 (05.12.91)		27 December 1991 (27.12.91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
European Patent Office		

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)

Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
O,Y	J. Trauma, Vol30, No. 12, 1990 Richard J. Ulevitch et al: "A New Model of Macrophage Stimulation by Bacterial Lipopolysaccharide" see page 189- page 192 Proceed, NIH conference 21-23 June 1990 Advances in Understanding Trauma and Burn Injury	1-3
P,A	WO, A1, 9111464 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) 8 August 1991, see page 4, line 19- page 9; page 10, line 35- page 11	1
P,A	WO, A1, 9101639 (SCRIPPS CLINIC AND RESEARCH FOUNDATION) 21 February 1991 see page 12- page 25	6,7,9
Y	WO, A1, 8606279 (SCRIPPS CLINIC AND RESEARCH FOUNDATION) 6 November 1986, see page 7- page 11; page 21- page 24	1-3,6,7,9
Y	Dialog Information Services, File 155, Medline, accession No. 07412783, Weisman HF et al: "Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis", & Science Jul 13 1990, 249(4965) p146-51	1-3,6,7,9

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. PCT/EP 91/01697

SA 50972

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 31/10/91
The European Patent office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A1- 9111464	08/08/91	NONE	
WO-A1- 9101639	21/02/91	AU-D- 6146190	11/03/91
WO-A1- 8606279	06/11/86	EP-A- 0220308	06/05/87

For more details about this annex : see Official Journal of the European patent Office, No. 12/82 .

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC InLCI ⁵ A 61 K 37/02, 39/00, C 12 N 5/00, A 01 N 1/00		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
InLCI ⁵	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y	Dialog Information Services, File 155, Medline, accession no. 06613060, Haziot A et al: "The monocyte differentiation antigen, CD 14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage" & J Immunol Jul 15 1988, 141 (2) p547-52	1-3,6,7,9
A	Dialog Information Services, File 155, Medline, accession no. 07082684, Bazil V et al: "Structural relationship between the soluble and membrane-bound forms of human monocyte surface glycoprotein CD14", & Mol Immunol Jul 1989, 26 (7) p657-62	1
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
5. Dezember 1991	27. 12. 91	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
Europäisches Patentamt	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-right: 20px;">M. PEIS</div> <div style="font-family: cursive; font-size: 1.2em;">M. Peis</div> </div>	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	Science, Band. 239, 1988 Sanna M. Goyert et al.: "The CD14 Monocyte Differentiation Antigen Maps to a Region Encoding Growth Factors and Receptors", siehe Seite 497 - Seite 500 --	1
P,A	Science, Band. 249, September 1990 Samuel D. Wright et al.: "CD 14, a Receptor for complexes of Lipopolysaccharide (LPS) and LPS Binding Protein", siehe Seite 1431 - Seite 1433 --	1
O,Y	J. Trauma, Band. 30, Nr. 12, 1990 Richard J. Ulevitch et al.: "A New Model of Macrophage Stimulation by Bacterial Lipopolysaccharide", siehe Seite 189 - Seite 192 Proceed. NIH conference 21-23 June 1990. Advances in Understanding Trauma and Burn Injury --	1-3
P,A	WO, A1, 9111464 (THE ROCKEFELLER UNIVERSITY) 8 August 1991, siehe Seite 4, Zeile 19 - Seite 9; Seite 10, Zeile 35 - Seite 11 --	1
P,A	WO, A1, 9101639 (SCRIPPS CLINIC AND RESEARCH FOUNDATION) 21 Februar 1991, siehe Seite 12 - Seite 25 --	6,7,9
Y	WO, A1, 8606279 (SCRIPPS CLINIC AND RESEARCH FOUNDATION) 6 November 1986, siehe Seite 7 - Seite 11; Seite 21 - Seite 24 --	1-3,6,7,9
Y	Dialog Information Sevices, File 155, Medline, accession no. 07412783, Weisman HF et al: "Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis", & Science Jul 13 1990, 249 (4965) p146-51 -- -----	1-3,6,7,9

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.PCT/EP 91/01697

SA 50972

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 31/10/91
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A1- 9111464	08/08/91	KEINE	
WO-A1- 9101639	21/02/91	AU-D- 6146190	11/03/91
WO-A1- 8606279	06/11/86	EP-A- 0220308	06/05/87

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82